1990—2019 年中国女性乳腺癌发病及死亡趋势的年龄-时期-队列模型分析

刘雪薇，王媛，韦丹梅，芦文丽[*]

基金项目：国家自然科学基金资助项目“基于系统动力学和 Hopfield 神经网络模型的社区乳腺癌筛查策略研究”（项目编号：72074166）

作者单位：300070 天津市，天津医科大学公共卫生学院

[*]通讯作者：芦文丽，教授，博士生导师；E-mail: luwenli@tmu.edu.cn

【摘要】　背景　乳腺癌位居全球女性因癌死因首位，具有发病率高、疾病负担重等特点。**目的**　评估 1990—2019 年中国女性乳腺癌发病率及死亡率的流行变化趋势。**方法**　提取《2019 年全球疾病负担》数据库中 1990—2019 年中国女性乳腺癌发病及死亡数据，应用年龄-时期-队列的贝叶斯模型对中国 1990—2019 年女性乳腺癌发病及死亡趋势进行拟合，进一步估计中国女性乳腺癌发病及死亡风险中的年龄效应、时期效应和队列效应。**结果**　1990—2019 年中国女性乳腺癌粗发病率从 14.14/10 万升至 52.81/10 万，粗死亡率从 7.22/10 万升至 13.40/10 万。乳腺癌标化发病率总体呈上升趋势（1990 年 17.07/10 万，2019 年 35.61/10 万），标化死亡率基本持平（1990 年 9.16/10 万，2019 年 8.98/10 万）。年龄-时期-队列模型分析结果显示：所有年龄组女性乳腺癌发病率净漂移值为 2.58%（95%*CI*：2.34%~2.83%），局部漂移值在 65~69 岁年龄段达到最高值（3.46%，95%*CI*：3.11%~3.80%），死亡率净漂移值为-0.75%（95%*CI*：-1.09%~-0.41%），局部漂移值在 15~45 岁呈平稳趋势，且约 60 岁之后局部漂移值大于 0；年龄效应中乳腺癌发病和死亡风险随着年龄增长而增加；以 2000—2004 年为参考时期，发病风险的时期效应总体呈上升趋势（RR:0.79~1.47），死亡风险的时期效应总体呈下降趋势（RR:1.08~0.90）；以 1955—1959 年为对照组，乳腺癌发病风险的队列效应总体上有所升高（RR:0.27~2.48），乳腺癌死亡风险的队列效应呈先增后降趋势（RR:0.78~1.06~0.44）。**结论**　中国女性 1990—2019 年乳腺癌发病率和死亡率均呈持续上升趋势，乳腺癌发病和死亡风险的年龄效应和队列效应占主导地位。

【关键词】乳腺癌；发病率；死亡率；GBD；年龄-时期-队列（APC）模型

【中国分类号】

Age-Period-Cohort Analysis of Trends ofBreast Cancer Incidence and Mortality among Chinese Women from 1990 to 2019

LIU Xuewei,WANGYuan,WEIDanmei,LUWenli[*]

School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

[*] *Corresponding author: LU Wenli,Professor,Doctoral supervisor;E-mail: luwenli@tmu.edu.cn*

【Abstract】　Background　Breast cancer is the leading cause of death among women worldwide, with a high incidence and heavy disease burden. **Objective**　To assess the prevalence of breast cancer incidence and mortality in Chinese women from 1990 to 2019. **Methods**　Extract the 2019 Global Burden of Disease Study database to estimate the age effect, period effect, and cohort effect in the risk of breast cancer incidence and mortality among Chinese women from 1990 to 2019, the age-period-cohort Bayesian model was used to fit the trend of breast cancer incidence and mortality in Chinese women from 1990 to 2019. **Results**　The crude incidence of breast cancer among Chinese women increased from 14.14/100,000 to 52.81/100,000, and the crude death rate increased from 7.22/100,000 to 13.40/100,000 during 1990—2019. The standardized incidence of breast cancer showed an increasing trend in general (17.07/100,000 in 1990, 35.61/100,000 in 2019), while the standardized mortality was stable (9.16/100,000 in 1990, 8.98/100,000 in 2019). The results of the age-period-cohort model showed that the net drift value of breast cancer incidence in women of all age groups was 2.58% (95%*CI*: 2.34%~2.83%), and the local drift value reached the highest value in the 65~69 years old group (3.46%, 95%*CI*:

3.11%~3.80%). The net drift value of mortality was -0.75% (95%*CI*: -1.09%~-0.41%), the local drift value was stable at 15~45 years old, and the local drift value was more than 0 after about 60 years old. The risk of breast cancer incidence and mortality increased with age. Compared to those during the period of 2000—2004, the period effect of incidence risk showed an increasing trend (RR:0.79~1.47), while the period effect of mortality risk showed a decreasing trend (RR:1.08~0.90). Setting the cohort of 1955—1959 as the control group, the cohort effect of breast cancer incidence risk increased (RR: 0.27~2.48), and the cohort effect of breast cancer mortality risk increased firstly and decreased after then (RR:0.78~1.06~0.44). **Conclusion** The incidence and mortality of breast cancer in Chinese women increased continuously from 1990 to 2019, and breast cancer incidence and mortality risk was dominantly influenced by age effect and cohort effect.

【**Keywords**】Breast cancer; Incidence; Mortality; GBD; Age-period-cohort(APC) model

前言

乳腺癌位居全球女性因癌死因首位，2020 年全球乳腺癌标化发病率为 47.8/10 万，标化死亡率为 13.6/10 万 [1]。乳腺癌不仅对女性造成了严重的身心伤害，而且对其家庭和社会也带来了沉重的疾病负担，根据我国 1990—2019 年肿瘤登记资料的一项疾病负担时间趋势分析表明，伤残调整寿命年（disability adjusted life years，DALY）率和潜在减寿年数(potential years of life lost，PYLL)率分别从 1990 年的 248.21/10 万和 238.60/10 万升至 2019 年的 412.49/10 万和 376.06/10 万[2]。目前大多数疾病流行特征相关研究仅对不同时间的年龄别发病率或死亡率等数据进行传统描述分析，无法消除或控制年龄、时期、队列因素之间的交互作用，年龄-时期-队列模型(age-period-cohort，APC)改进了传统疾病描述分析方法，在同时调整年龄、时期和队列等因素的条件下估计人群疾病发病或死亡危险及其变化趋势[3]。本研究收集了 1990—2019 年中国女性乳腺癌发病和死亡资料，采用 APC 模型了解乳腺癌随年龄、时期和队列变化的长期趋势，以期减轻乳腺癌带来的疾病负担，为乳腺癌的防治评价提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究数据来自 2019 年全球疾病负担研究（global burden ofdisease study，GBD）数据库，具体数据详见：http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool。该数据库记录了 1990 年至 2019 年间全球 195 个国家和地区的死因监测、营养与健康调查、死因推断、慢性病及其危险因素监测、文献研究等数据 [0]，并且对其涵盖的 264 种疾病和 84 种危险因素进行了疾病负担评估 [00]。

1.2 研究方法

1.2.1 统计指标

本研究提取了 GBD2019 数据库中有关 1990—2019 年中国女性乳腺癌粗发病率(crude incidence rate，CIR)、粗死亡率(crude mortality rate，CMR)、年龄标化发病率(age-standardized incidence rate，ASIR)与年龄标化死亡率(age-standardized mortality rate，ASMR)等指标，其中标准化数据是以全球年龄标准化人口权重为参照 [0]。统计指标具体计算公式如下：

$$粗发病率=\frac{某年女性乳腺癌新发病例数}{某年女性总人数}\times 100000;$$

$$粗死亡率=\frac{某年女性乳腺癌死亡人数}{某年女性总人数}\times 100000;$$

$$年龄标化发病率=\frac{\sum（标准年龄别人口数\times年龄别发病率）}{总标准人口数};$$

$$年龄标化死亡率=\frac{\sum（标准年龄别人口数\times年龄别死亡率）}{总标准人口数}。$$

1.2.2 年龄-时期-队列模型

APC 模型以 Poisson 分布为基础[8]，在同时调整年龄、时期和队列等因素的条件下可估计一定人群中疾病发病或死亡的危险性。本研究采用 APC 网页分析工具（https://analysistools.cancer.gov/apc/）[9]分析年龄、时期和队列对乳腺癌发病和死亡趋势的影响。通过 Excel 2019 软件按照网页输入格式要求（5 年为一周期，年龄间隔为 5 岁）整理 GBD1990—2019 年中国女性乳腺癌发病及死亡数据，研究对象为 15 岁以上的中国女性，本研究将 80 至 95 岁及以上人群进行合并，统称为≥80 岁人群，每 5 岁为一个年龄组，共 14 个年龄组；1990—2019 年以连续 5 年为一段

进行划分，共 6 个时期。出生队列=时期-年龄，出生队列的重叠现象通过取中值加以避免。按照网页要求选取中位年龄、时期和队列作为对照组，年龄对照组=（年龄组数+1）/2，时期对照组=（时期组数+1）/2，队列对照组=时期对照组-年龄对照组+年龄组数，若组数为偶数的情况下，设定 2 个中心组值中的较低组为对照组。

APC 模型输出参数包括：净漂移值（net drift）即经非线性时期和队列效应调整后疾病率对数值的年变化百分比；局部漂移值（local drift）即不同年龄组女性疾病率对数值的年变化百分比；年龄偏差系数即非线性年龄效应，反映某个年龄段内的曲率，描述趋势的局部变化；时期（队列）偏差系数即非线性时期（队列）效应，反映某个时期（队列）内的曲率；纵向年龄曲线即时期偏差调整后的纵向以对照队列为参照的年龄别率值，可推断年龄效应对乳腺癌变化趋势的影响；时期（队列）率比（rate ratio，RR）是以选定对照时期（队列）为参照的时期（队列）的年龄别率比，可推断出与时期（队列）效应对乳腺癌变化趋势影响[10]。

1.3 统计学方法

采用 APC 网页分析工具（https://analysistools.cancer.gov/apc/）拟合年龄-时期-队列模型，分析年龄、时期和队列效应对乳腺癌发病和死亡趋势的影响，通过网页自带的 Waldχ^2 检验进行参数估计，检验水平 α=0.05（双侧）。使用 Excel2019 软件进行数据整理，结果输出后采用 GraphPad Prism 8 软件绘图。

2 结果

2.1 1990—2019 年中国女性乳腺癌发病和死亡趋势

乳腺癌的 CIR 和 ASIR 总体均呈持续上升趋势，CIR 由 1990 年的 14.14/10 万升至 2019 年的 52.81/10 万，ASIR 由 1990 年的 17.07/10 万升至 2019 年的 35.61/10 万；乳腺癌的 CMR 总体呈上升趋势，由 1990 年的 7.22/10 万升至 2019 年的 13.40/10 万，而 ASMR 呈平稳略减趋势（1990 年 9.16/10 万，2019 年 8.98/10 万），见表 1 及图 1。

表 1 1990—2019 年中国女性乳腺癌发病率与死亡率情况

Table 1 Incidence and mortality of breast cancer in Chinese womenfrom 1990 to 2019

年份	CIR（1/10 万）	ASIR（1/10 万）	CMR（1/10 万）	ASMR（1/10 万）
1990	14.14	17.07	7.22	9.16
1991	14.66	17.42	7.33	9.17
1992	15.00	17.54	7.41	9.13
1993	15.57	17.91	7.54	9.09
1994	16.14	18.13	7.64	9.16
1995	16.74	18.35	7.71	8.98
1996	17.66	18.91	7.88	8.98
1997	18.46	19.32	7.99	9.02
1998	19.52	19.89	8.20	8.92
1999	20.56	20.52	8.47	8.92
2000	21.75	21.25	8.78	9.16
2001	22.98	22.01	9.04	9.30
2002	23.91	22.65	9.24	9.33
2003	25.05	23.35	9.44	8.97
2004	26.77	24.36	9.69	9.22
2005	28.07	24.95	9.81	9.35
2006	29.30	25.42	9.87	9.24
2007	31.06	26.31	10.02	9.06
2008	32.85	27.24	10.18	8.88
2009	34.69	28.18	10.38	8.93
2010	36.89	29.32	10.68	8.91
2011	38.41	29.87	10.93	8.91
2012	39.30	29.94	11.03	8.78
2013	40.45	30.22	11.20	8.70
2014	42.72	31.31	11.57	8.78
2015	43.76	31.51	11.75	8.67
2016	44.65	31.62	11.99	8.70

2017	47.78	33.30	12.52	9.02
2018	50.72	34.77	13.02	8.85
2019	52.81	35.61	13.40	8.98

注：CIR=粗发病率，ASIR=年龄标化发病率，CMR=粗死亡率，ASMR=年龄标化死亡率

注：CIR 表示粗发病率，ASIR 表示年龄标化发病率，CMR 表示粗死亡率，ASMR 表示年龄标化死亡率

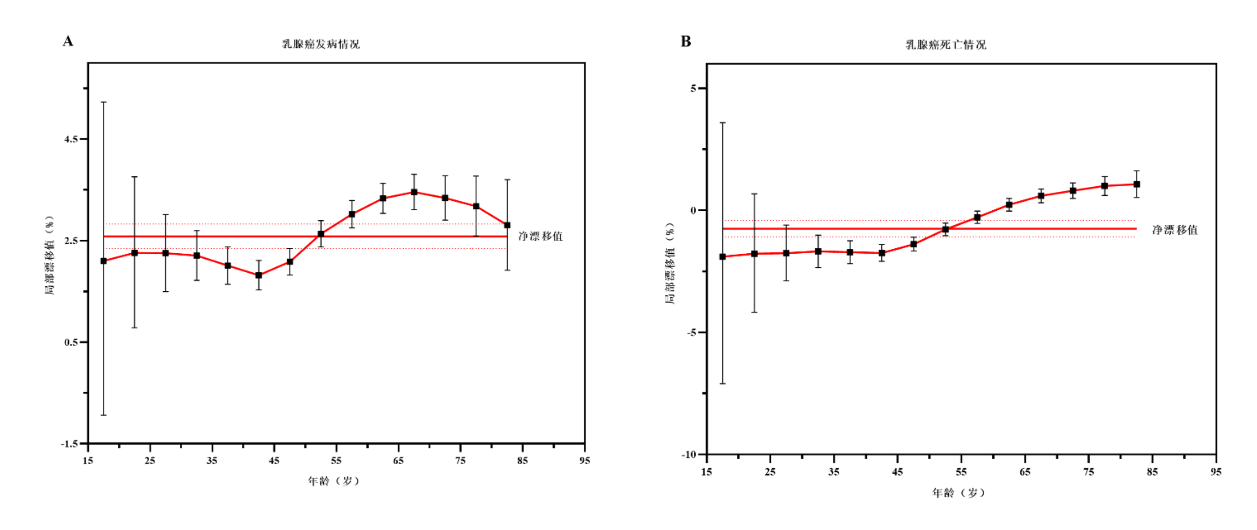
图 1　1990—2019 年中国女性乳腺癌发病率与死亡率变化趋势

Figure 1　Trends of breast cancer incidence and mortality in Chinese women from 1990 to 2019

2.21990—2019 年中国女性乳腺癌年龄-时期-队列模型分析

2.2.11990—2019 年中国女性乳腺癌发病率和死亡率 APC 模型拟合情况

乳腺癌发病率净漂移值大于 0（2.58%，95%*CI*：2.34%~2.83%），发病率局部漂移值在 15~44 岁变化不大，45~69 岁呈上升趋势且在 65~69 岁年龄段时达到最大值（3.46%，95%*CI*：3.11%~3.80%），此后呈下降趋势，见图 2A。乳腺癌死亡率净漂移值为-0.75%（95%*CI*：-1.09%~-0.41%），死亡率局部漂移值在 15~44 岁呈平稳趋势，45 岁（-1.75%，95%*CI*：-2.09%~-1.40%）之后呈上升趋势，且约 60 岁之后局部漂移值大于 0，见图 2B。



注：误差棒代表 95%可信区间

图 2　1990—2019 年中国女性乳腺癌发病率/死亡率局部漂移值和净漂移值

Figure 2　Local drift and net drift of breast cancer incidence/mortality in Chinese womenfrom 1990 to 2019

2.2.21990—2019 年中国女性乳腺癌年龄别发病率/死亡率自然对数的出生队列变化

中国女性乳腺癌年龄别发病率的出生队列分析结果显示，总体乳腺癌年龄别发病率随出生年份呈先上升后下降的趋势，70 岁以上年龄段女性乳腺癌发病率随着出生队列呈上升趋势，65~69 岁女性乳腺癌发病率最高，15~64 岁年龄段女性乳腺癌发病率随着出生队列呈下降趋势。各年龄段女性乳腺癌发病率随着年份的增加而增加，其中 25~34 岁年龄组波动最大，呈先迅速上升再缓慢下降后缓慢上升趋势，见图 3A。

中国女性乳腺癌年龄别死亡率总体随出生队列的推移呈下降趋势。各年龄组中，65 岁以上年龄段女性随出生队列呈略微增加趋势且变化不大，35~64 岁年龄段女性随出生队列呈略微下降趋势，20~34 岁年龄组波动情况较大，

呈先上升后下降趋势。15~19 岁年龄组女性乳腺癌死亡率随年份增加呈现先下降后趋于平稳的趋势，见图 3B。

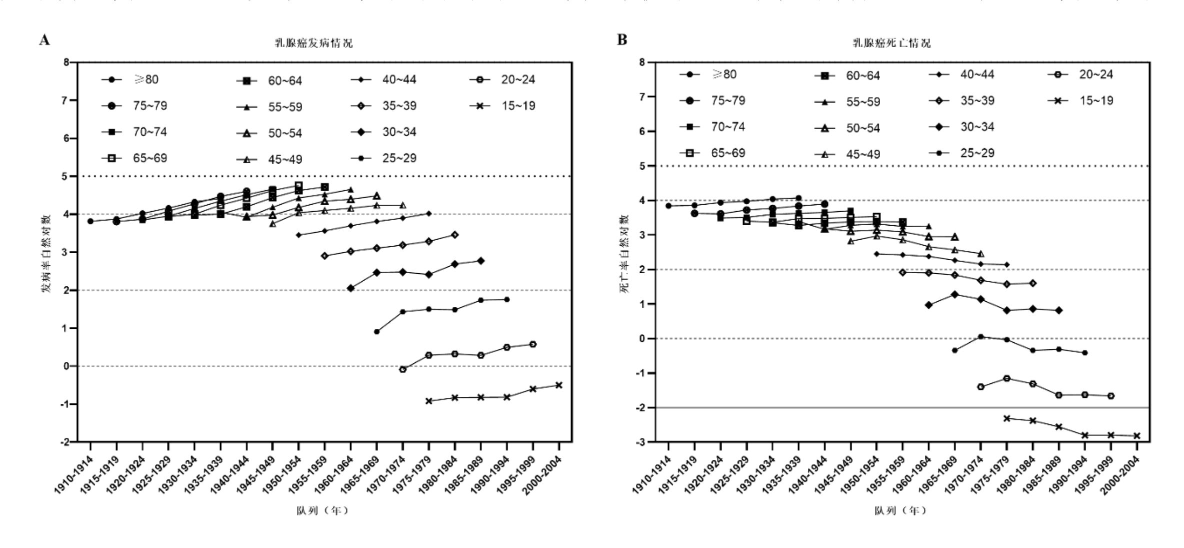
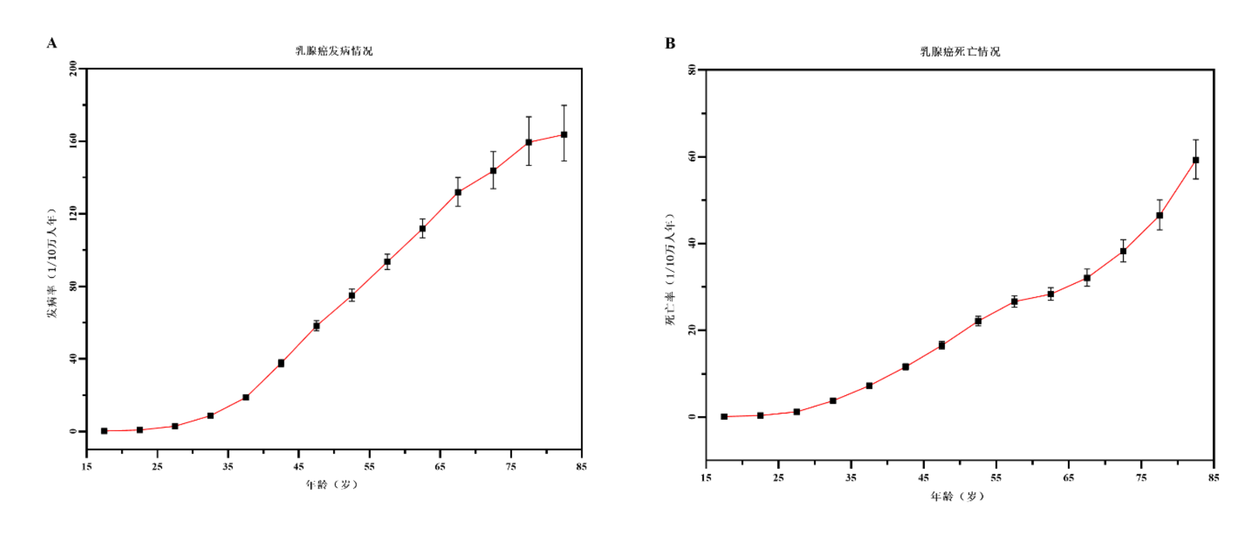


图 3　中国女性乳腺癌年龄别发病率/死亡率自然对数的出生队列变化

Figure 3　Birth cohort changes in the natural logarithm of age-specific incidence/mortality of breast cancer in Chinese women

2.2.3 乳腺癌发病率与死亡率的年龄变化趋势

在校正时期效应与队列效应后，我国女性乳腺癌发病率与死亡率的纵向年龄曲线均呈上升趋势。乳腺癌发病率呈单调上升趋势，由 15~19 岁年龄组的 0.47/10 万增加到≥80 岁年龄组的 59.60/10 万，40 岁后上升速度显著加快，见图 4A。女性乳腺癌死亡率在所有年龄组中均呈上升趋势，由 15~19 岁年龄组的 0.09/10 万增加到≥80 岁年龄组的 64.93/10 万，其中 40~59 岁上升较为快速，60~69 岁上升缓慢，此后上升速度再次加快，见图 4B。



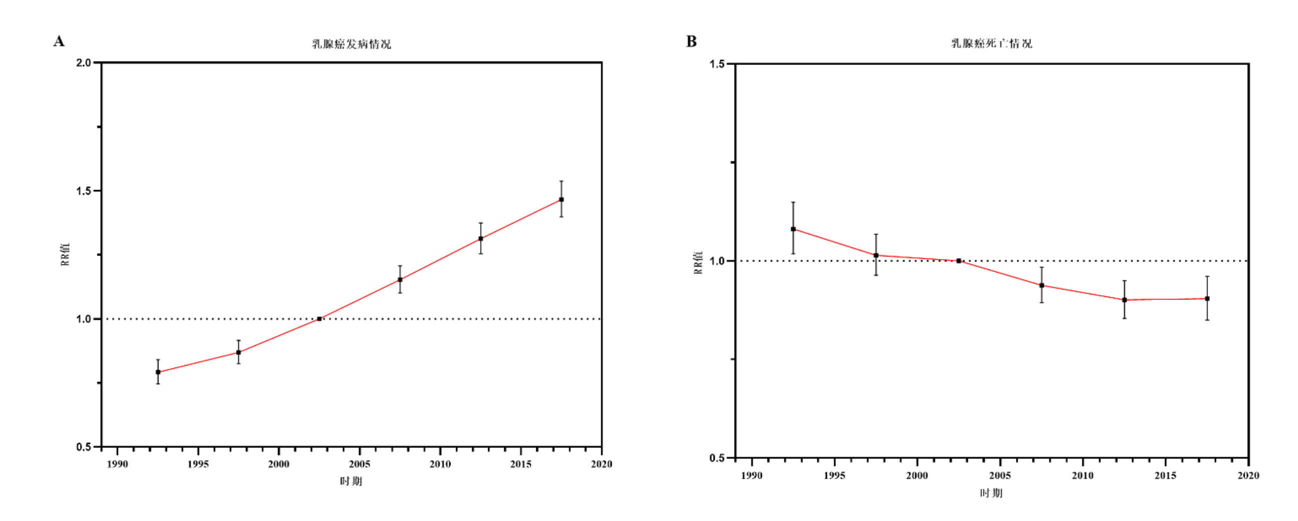
注：误差棒代表 95%可信区间

图 4　1990—2019 年中国女性乳腺癌发病率和死亡率的纵向年龄曲线

Figure 4　Longitudinal age curves of breast cancer incidence and mortality in Chinese womenfrom 1990 to 2019

2.2.4 乳腺癌发病率与死亡率的时期变化趋势

以 2000—2004 时期组为对照组（RR 值为 1），乳腺癌发病风险的时期效应总体呈上升趋势，RR 值从 0.79（95%*CI*：0.75~0.84）上升至 1.47（95%*CI*：1.40~1.54），见图 5A。女性乳腺癌死亡风险时期效应总体呈下降趋势，RR 值从 1.08（95%*CI*：1.02~1.15）降至 0.90（95%*CI*：0.85~0.96），见图 5B。



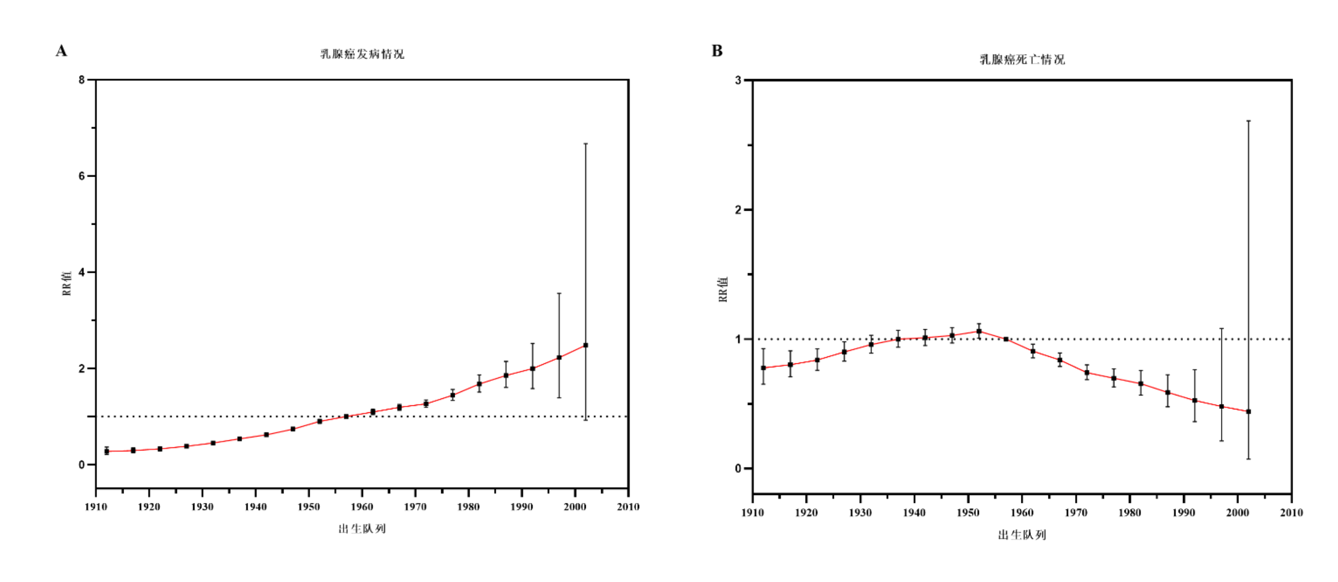
注：误差棒代表 95%可信区间

图 5　1990—2019 年中国女性乳腺癌发病与死亡风险的时期效应

Figure 5　Period effects on breast cancer incidence and mortality in Chinese womenfrom 1990 to 2019

2.2.5 乳腺癌发病率与死亡率的队列变化趋势

以 1955—1959 年出生队列组为对照组(RR 值为 1),乳腺癌发病风险的队列效应显示总体呈单调缓慢上升趋势，RR 值由 1910—1914 年出生队列组的 0.27（95%*CI*：0.21~0.36）上升至 2000—2004 年出生队列组的 2.48（95%*CI*：0.92~6.67），见图 6A。死亡风险的队列效应显示，1910—1954 年出生女性中队列效应呈缓慢递增趋势，RR 值由 1910—1914 年出生队列组的 0.78(95%*CI*: 0.65~0.93)上升至 1950—1954 年出生队列组的 1.06(95%*CI*: 1.01~1.12)，1950—2004 年呈现逐步下降趋势，RR 值从 1950—1954 年出生队列组的 1.06（95%*CI*：1.01~1.12）降至 2000—2004 年出生队列组的 0.44（95%*CI*：0.07~2.69），见图 6B。



注：误差棒代表 95%可信区间

图 6　1990—2019 年中国女性乳腺癌发病与死亡风险的队列效应

Figure 6　Cohort effectson breast cancer incidence and mortality in Chinese womenfrom 1990 to 2019

2.2.6Wald 检验结果

APC 模型分析的偏差系数结果和 Wald 检验结果如表 2 所示。所有年龄段女性乳腺癌发病风险和死亡风险的年龄效应、队列效应差异均具有统计学意义，表明年龄和队列是乳腺癌发病和死亡的主要影响因素。

15~29 岁和 70~80 岁及其以上年龄组内女性乳腺癌发病和死亡风险均呈下降趋势（偏差系数<0），65~69 岁年龄段内发病风险无明显上升或下降趋势（偏差系数=0）但死亡风险呈下降趋势（偏差系数=-0.16<0），其余年龄段发病和死亡风险均呈上升趋势（偏差系数>0），且 40~49 岁年龄组内女性发病和死亡风险变化最快。1940—1969 年出生的女性乳腺癌发病风险均呈上升趋势（偏差系数>0），其余队列呈下降趋势；1935—1969 年出生的女性死亡

风险均呈上升趋势（偏差系数>0），1970—1974 年出生的女性死亡风险无明显上升或下降趋势（偏差系数=0），其余队列呈下降趋势。1950—1959 年出生的女性发病和死亡风险增长变化速度最快。

表 2　1990—2019 年中国女性乳腺癌发病及死亡风险的年龄-时期-队列模型分析

Table 2　APC model analysis results of breast cancer incidence and mortality in Chinese women from 1990 to 2019

因素		发病	死亡
		偏差系数（95%*CI*）	偏差系数（95%*CI*）
年龄	15~19	-1.69（-1.99，-1.40）	-1.52（-1.94，-1.10）
	20~24	-0.97（-1.16，-0.78）	-0.87（-1.14，-0.61）
	25~29	-0.14（-0.27，-0.01）	-0.13（-0.31，0.06）
	30~34	0.50（0.40，0.60）	0.59（0.45，0.72）
	35~39	0.81（0.72，0.89）	0.83（0.72，0.94）
	40~44	1.04（0.97，1.11）	0.89（0.80，0.98）
	45~49	1.02（0.96，1.08）	0.83（0.76，0.91）
	50~54	0.82（0.77，0.86）	0.71（0.65，0.77）
	55~59	0.58（0.53，0.62）	0.48（0.44，0.53）
	60~64	0.30（0.26，0.34）	0.13（0.09，0.17）
	65~69	0.00（-0.04，0.05）	-0.16（-0.20，-0.11）
	70~74	-0.37（-0.43，-0.32）	-0.39（-0.45，-0.34）
	75~79	-0.73（-0.79，-0.66）	-0.61（-0.68，-0.54）
	≥80	-1.16（-1.24，-1.08）	-0.78（-0.87，-0.70）
队列	1910—1914	-0.04（-0.31，0.23）	-0.41（-0.60，-0.22）
	1915—1919	-0.11（-0.28，-0.06）	-0.34 （-0.47，-0.21）
	1920—1924	-0.12（-0.24，-0.01）	-0.26 （-0.36，-0.16）
	1925—1929	-0.09（-0.18，-0.01）	-0.15 （-0.23，-0.07）
	1930—1934	-0.05（-0.12，0.01）	-0.05 （-0.11，0.01）
	1935—1939	-0.01（-0.06，0.05）	0.03 （-0.01，0.08）
	1940—1944	0.01（-0.04，0.06）	0.08 （0.04，0.12）
	1945—1949	0.06（0.02，0.11）	0.14 （0.09，0.18）
	1950—1954	0.13（0.09，0.17）	0.21 （0.16，0.25）
	1955—1959	0.11（0.07，0.16）	0.18 （0.13，0.24）
	1960—1964	0.07（0.02，0.12）	0.12 （0.05，0.19）

	1965—1969	0.03（-0.03，0.08）	0.08 （0.00，0.16）
	1970—1974	-0.04（-0.10，0.03）	0.00 （-0.10，0.10）
	1975—1979	-0.03（-0.11，0.05）	-0.03 （-0.15，0.09）
	1980—1984	-0.01（-0.11，0.09）	-0.05 （-0.21，0.10）
	1985—1989	-0.04（-0.16，0.09）	-0.12 （-0.33，0.08）
	1990—1994	-0.09（-0.29，0.11）	-0.20 （-0.53，0.13）
	1995—1999	-0.11（-0.52，0.30）	-0.25 （-0.98，0.47）
	2000—2004	-0.13（-1.05，0.79）	-0.30 （-1.99，1.39）
净漂移值（% 年; 95% *CI*）		2.58（2.34，2.83）	-0.75（-1.09，-0.41）
P 值	NetDrift=0	<0.001	<0.001
	All Local Drifts=Net Drift	<0.001	<0.001
	All Age Deviations=0	<0.001	<0.001
	All Period Deviations=0	0.607	0.180
	All Cohort Deviations=0	<0.001	<0.001

注：NetDrift 表示净漂移值，All Local Drifts 表示总局部漂移值，All Age Deviations 表示总年龄偏差，All Period Deviations 表示总时期偏差，All Cohort Deviations 表示总队列偏差

3 讨论

1990—2019 年中国女性乳腺癌粗发病率、粗死亡率和标化发病率呈上升趋势，标化死亡率呈平稳递减趋势。年龄效应中乳腺癌发病和死亡风险随着年龄增长而增加；发病风险的时期效应总体呈上升趋势，死亡风险的时期效应总体呈下降趋势；发病风险随着出生队列的增长而增长，但死亡风险随着出生队列的增长呈现先增后降的趋势。

本研究结果显示，1990—2019 年中国女性乳腺癌的粗发病率和标化发病率呈上升趋势，其发病率的不断增加可能存在以下原因：一是饮食结构的转变，最新研究表明我国从植物膳食模式向高脂肪、高蛋白饮食模式（西方膳食模式）的过渡使得乳腺癌患病风险增加了 14%[11]。二是生活方式的变化，大量摄入高热量食物、缺乏体育锻炼、饮酒、吸烟、熬夜等不良生活方式是乳腺癌的危险因素[12-16]。三是精神压力的施加，新时代女性背负着来自家庭和社会的双重压力，由此给女性带来的精神压力会增加乳腺癌的发病风险，已有大量研究证明乳腺癌发病率呈增加趋势这一结论与现有研究结果是一致的[17,18]。不同国家之间乳腺癌的发病率和死亡率存在显著差异，发达国家乳腺癌发病率高，而发展中国家的乳腺癌死亡率高，2018 年发达国家的乳腺癌发病率是发展中国家的 1.73 倍（发达国家每 10 万名妇女中有 54.4 例新发病例，而发展中国家每 10 万名妇女中有 31.3 例新发病例）；而发展中国家的乳腺癌死亡率是发达国家的 1.28 倍（每 10 万名妇女中有 14.9 人死亡，11.6 人死亡）[1]。1990—2019 年中国女性乳腺癌标化发病率的上升幅度低于粗发病率，乳腺癌死亡率呈上升趋势而乳腺癌标化死亡率呈平稳递减趋势，造成这种差异的原因可能是中国老龄化和低出生率现象的逐年加重，资料显示我国 60 岁及以上人口从 1990 年至 2019 年增长了接近 1.5 亿，出生率由 1990 年的 21.06‰降至 2019 年的 10.48‰[19]。

乳腺癌发病和死亡风险随着年龄增长而增加，65~69 岁年龄组乳腺癌发病率局部漂移值最大。发病风险的上升趋势可从以下两方面解释：一方面，近年来女性初潮年龄的提前以及首次分娩年龄的延后已被证实可使乳腺癌患病风险有所增加[11]；另一方面，晚婚晚育、外源激素摄入、绝经后女性体内激素水平失调以及老年人身体机能下降和细胞功能衰退等现象也会加大罹患乳腺癌和死亡的风险[20]，此解释从本研究中 40~49 岁女性乳腺癌发病速度加快得以证实。本研究发现 65~69 岁左右女性的乳腺癌发病风险到达顶峰，峰值产生的原因可能是该年龄段女性的乳腺良性疾病比例和雌激素使用比例相较其他年龄段有所增加，已有研究证明 20 世纪 50 年代末出生者比 20 年代末出生者的乳腺癌危险暴露因素明显增多，例如初潮年龄提前、自然绝经年龄推迟、雌激素暴露增加、妊娠次数减少、哺

乳时间短等[21]。有研究发现中国、印度、巴基斯坦和泰国等四个亚洲国家的乳腺癌发病率均呈上升趋势，2015 年巴基斯坦、中国、印度和泰国的高危年龄组分别为 70~74 岁、65~69 岁、50~54 岁和 60~64 岁，饮食习惯、生活方式和宗教信仰等原因可导致不同国家的高危年龄组有所不同[22]。年龄是乳腺癌主要高危因素之一，随着年龄的增长，老年女性基础疾病种类增加以及体质免疫力的下降均导致乳腺癌死亡风险的升高，同时低出生率和预期寿命变长造成的人口老龄化问题也间接导致了乳腺癌死亡率的升高，这与现有研究结论一致[23]。

本研究发现 1990—2019 年中国女性乳腺癌发病风险的时期效应总体呈上升趋势而死亡风险的时期效应总体呈下降趋势。乳腺癌发病风险的时期效应呈单调上升趋势，产生这种现象的原因一是随着社会经济水平发展，饮酒、高红肉饮食、高 BMI、高空腹血糖、锻炼少、吸烟和吸二手烟等危险因素的暴露水平增加[2]；二是乳腺癌诊断技术的迅猛发展和基本医疗筛查及保障的推广，乳腺 B 超、钼靶和磁共振成像等影像技术分辨率的提高，生物标志物的深入研究和疾病定义及登记的不断完善使得尚未表现出临床症状的早期乳腺癌被及早诊断。乳腺癌死亡风险的时期效应总体呈下降趋势，这可能与近年来公共卫生政策的实施、医疗条件的改善以及“两癌筛查”项目的推广有关，我国从 2009 年开始积极实施与推广“两癌筛查”项目，并于 2016 年全面展开[24]，正由于乳腺癌的早期发现、早期诊断和早期治疗，使得乳腺癌患者获得良好的预后从而降低了乳腺癌的死亡率[25,26]，再者乳腺癌治疗技术的发展和药物的研发使得乳腺癌治愈率增加。

队列效应发现乳腺癌发病风险呈上升趋势，这可能与乳腺癌高危因素的增加有关，近年来环境中化学污染、放射线污染、饮用水污染、家用化学品和空气污染等持续暴露增加了乳腺癌的患病风险[23]，其次乳腺癌筛查项目的开展、仪器分辨率的提高和疾病监测登记系统的完善等措施使得早期乳腺癌被发现和确诊的概率增加，从而使得发现的乳腺癌例数有所增加。本研究发现乳腺癌死亡风险的队列效应呈现先增加后降低的趋势。1910—1954 年女性乳腺癌死亡风险呈上升趋势，胎儿起源学说可对此种现象进行解释[27]， 1910—1954 年我国处于社会动荡时期[28]，战争和自然灾害的发生可能导致该阶段出生的女性乳腺癌死亡风险高于其他年龄段女性。1955 年之后出生越晚的女性乳腺癌死亡风险越小，表明年轻一代的乳腺癌死亡率有所降低，这可能与社会安稳、居民生活水平的提高和医疗技术的发展使得乳腺癌治愈率和好转率提高等有关。

综上所述，中国女性 1990—2019 年乳腺癌发病和死亡风险呈逐年上升趋势，年龄效应和队列效应是乳腺癌发病和死亡的主要影响因素，提示应进一步加强 40 岁及以上年龄段女性的乳腺癌筛查和早诊早治工作，提升诊断技术和治疗水平，构建和谐的社会环境。

本研究还存在一些局限性：①APC 模型的年龄、时期和队列变量存在完全共线性，但该网页模型已通过内生因子法（intrinsic estimator,IE）解决共线性问题。②APC 模型出生队列计算后具有重迭现象，本研究通过取各个出生队列的中值加以避免。③该数据库未提供乳腺癌的城乡数据，因而无法进行更加深入的分析城乡间乳腺癌的流行趋势差异。

作者贡献：刘雪薇负责分析数据并撰写、修改论文；王媛负责研究指导和论文修改；韦丹梅负责数据整理和统计指导；芦文丽负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突

参考文献：

[1] SUNGH,FERLAY J,SIEGELRL,etal.Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.

[2]闵淑慧，胡依，郭芮绮，等. 1990—2019 年中国女性乳腺癌疾病负担及变化趋势分析[J]. 现代预防医学，2021，48(16)：2941-2945.

MIN S H,HU Y,GUO RQ,etal.Analysis of burden and changing trends of breast cancer in women in China from 1990 to 2019[J].Modern Preventive Medicin,2021,48(16):2941-2945.

[3]张雪峰.年龄-时期-队列模型[J].东南大学学报：医学版，2001，20(3)：200-203.

ZHANG X F.Age-period-cohort model[J].Journal of Southeast University(Medical Science Edition) ,2001,20(3):200-203.

[4]GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators.Global,regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories,1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J].Lancet,2017,390(10100):1260-1344.DOI:10.1016/S0140-6736(17)32130-X.

[5]GBD 2016 Causes of Death Collaborators.Global,regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J].Lancet,2017,390(10100):1151-1210. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

[6]GBD 2016 Risk Factors Collaborators.Global,regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks,1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J].Lancet,2017,390(10100):1345-1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

[7]GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators.Global,regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death,1980–2015:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J].Lancet.2016,388(10053):1459-1544. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.

[8]李春晖，宇传华.1990-2009 年中国女性乳腺癌死亡趋势的 APC 模型分析[J].中国卫生统计，2015，32(3)：393-395.

LI C H,YU C H,Analysis on temporal trends of Chinese female breast cancer mortality between 1990-2009:an application of

APC model[J].Chinese Journal of Health Statistics,2015,32 (3): 393-395.

[9] ROSENBERG PS,CHECK DP,ANDERSON WF.A web tool for age-period-cohort analysis of cancer incidence and mortality rates[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2014,23(11):2296-2302.DOI:10.1158/1055-9965.

[10]蒋宇飞，袁蕙芸，赵文穗，等. 1973-2013 年上海市长宁区宫颈癌发病率和死亡率时间趋势分析[J]. 中国肿瘤，2020，29(04)：266-271.

JIANG Y F,YUAN H Y,ZHAO W S,etal.Time trend of cervical cancer incidence and mortality in changningdistrict of Shanghai[J].China Cancer,2020,29(04):266-271.

[11]张雪，董晓平，管雅喆，等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究，2021，48(1)：87-92.

ZHANG X,DONG X P,GUAN Y Z,etal.Research progress on epidemiological trend and risk factors of female breast cancer[J].Cancer Research on Prevention and Treatment,2021,48(1):87-92.

[12]HAIRBY,XU Z,KIRKEL,etal.Body mass index associated with genome-wide methylation in breast tissue[J].Breast Cancer Res Treat,2015,151(2):453-463.DOI:10.1007/s10549-015-3401-8.

[13]REAVEADK,GINSBURG E,BANGJJ,etal.Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion?[J].EndocrRelat Cancer,2015,22(2):R69-R86.DOI:10.1530/ERC-14-0411.

[14] 汤志英，万芳. 乳腺癌发病流行病学影响因素调查及疗效分析[J]. 中国妇幼保健，2021，(10)：2349-2353.DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.10.051.

[15] 裴广军，付莉，崔亚玲，等. 中国女性乳腺癌危险因素的Meta分析[J]. 中国妇幼保健，2008，(19)：2650-2652.

PEI G J,FU L,CUI Y L,etal.Meta-analysis on the risk factors of breast cancer among Chinese female[J].Maternal and Child Health Care of China,2008,(19):2650-2652.

[16] 曹卡加，吴一龙，马国胜，等. 广州市乳腺癌危险因素的病例对照研究[J]. 中国肿瘤，2001，(12)：22-24.

CAO K J,WU Y L,MA G S,etal.A case-control study on risk factors of female breast cancer in Guangzhou[J].China Cancer,2001,(12):22-24.

[17] 陈万青，郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床，2015，42(13)：668-674.

CHEN W Q,ZHENG R S.Incidence,mortality and survival analysis of breast cancer in China[J].Chinese Journal of Clinical Oncology,2015,42(13):668-674.

[18] 黄哲宙，陈万青，吴春晓，等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现况——全国32个肿瘤登记点2003-2007年资料分析报告[J]. 肿瘤，2012，32(6)：435-439.

HUANG Z Z,CHEN W Q,WU C X,etal.Incidence and mortality of female breast cancer in China - a report from 32 Chinese cancer registries,2003-2007[J].Tumor,2012,32(6):435-439.

[19] 项鑫，王乙. 中国人口老龄化现状、特点、原因及对策[J]. 中国老年学杂志，2021，41(18)：4149-4152.

[20] CHENW,XIA C,ZHENGR,etal.Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China:a comparative risk assessment[J].Lancet Glob Health,2019,7(2):e257-e269. DOI:10.1016/S2214-109X(18)30488-1.

[21] 李琦，高玉堂，刘大可，等. 上海市不同出生队列妇女月经生育等因素变化趋势分析[J]. 肿瘤，2004，(6)：530-533.

LI Q,GAO Y T,LIU D K,etal.Analysis of menstruation and fertility factors among different birth cohort women in Shanghai[J].Tumor,2004,(6):530-533.

[22] MUBARIKS,MALIK SS,WANGZ,etal.Recent insights into breast cancer incidence trends among four Asian countries using age-period-cohort model[J].Cancer Manag Res,2019,11:8145-8155. DOI:10.2147/CMAR.S208323.

[23]徐雅莉，孙强. 乳腺癌高危因素[J]. 肿瘤防治研究，2010，37(10)：1201-1205.

[24]黄静，杨湘红，刘爱，等. 农村地区妇女“两癌筛查”项目实施中的问题与对策[J]. 中国全科医学，2020，23(13)：1680-1686.

HUANG J,YANG X H,LIU A,etal.Problems and countermeasures in the implementation of national cervical and breast

screening program for women in rural areas[J].Chinese General Practice,2020,23(13):1680-1686.

[25] JOHNSLE,COLEMAN DA,SWERDLOWAJ,etal.Effect of population breast screening on breast cancer mortality up to 2005 in England and Wales: an individual-level cohort study[J].Br J Cancer,2017,116(2):246-252.DOI: 10.1038/bjc.2016.415.

[26] BIRNBAUMJ,GADI VK,MARKOWITZE,etal.The Effect of Treatment Advances on the Mortality Results of Breast Cancer Screening Trials: A Microsimulation Model[J].Ann Intern Med,2016,164(4):236-243.DOI:10.7326/M15-0754.

[27] GODFREYKM,BARKERDJ.Fetal nutrition and adult disease[J].Am J Clin Nutr,2000,71:1344S-52S.DOI:10.1093/ajcn/71.5.1344s.

[28]向芳，李胜，郝莲，等. 2003-2017 年中国女性宫颈癌死亡趋势分析——基于年龄—时期—队列模型[J]. 卫生经济研究，2020，37(5)：23-27.DOI：10.14055/j.cnki.33-1056/f.2020.05.024.

XIANG F,LI S,HAO L,etal.Analysis on Chinese women’s cervical cancer death trends from 2003 to 2017——based on age-period-cohort model[J].Health Economics Research,2020,37(5):23-27.DOI:10.14055/j.cnki.33-1056/f.2020.05.024.